



**PENGARUH PEMBERIAN *METHANIL YELLOW* PERORAL  
DOSIS BERTINGKAT SELAMA 30 HARI TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT *BALB/C***

**JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan  
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**Anggara Adri Yudha  
220101101120115**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2014**

**LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI**

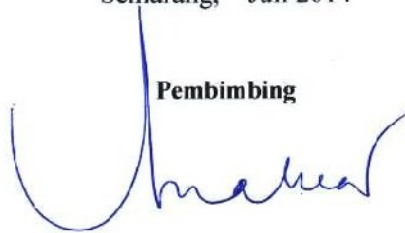
**PENGARUH PEMBERIAN *METHANIL YELLOW* PERORAL DOSIS  
BERTINGKAT SELAMA 30 HARI TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT *BALB/C***

Disusun oleh

**Anggara Adri Yudha**  
**22010110120115**

**Telah disetujui**  
Semarang, Juli 2014

**Pembimbing**



**dr. Ratna Damma Purnawati, M.Kes**  
19631114 1990032 001

**Ketua Penguji**



**Dra. Murnah, Apt. Msi. Med**  
19500907 1983122 001

**Penguji**



**dr. Desy Armalina, Msi. Med**  
19801208 200812 002

# PENGARUH PEMBERIAN *METHANIL YELLOW* PERORAL DOSIS BERTINGKAT SELAMA 30 HARI TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT *BALB/C*

Anggara Adri Yudha<sup>1</sup>, Ratna Damma Purnawati<sup>2</sup>

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** *Methanil yellow* merupakan zat pewarna sintetis yang biasa digunakan sebagai pewarna tekstil. Akhir-akhir ini *Methanil yellow* sering digunakan dalam pembuatan makanan sebagai pewarna makanan. *Methanil yellow* memiliki efek samping yang berbahaya bagi tubuh terutama hepar sebagai organ yang berperan dalam metabolisme dan detoksifikasi

**Tujuan:** Mengetahui perbedaan pengaruh pemberian *methanil yellow* peroral dosis bertingkat selama 30 hari terhadap perubahan gambaran histopatologi hepar mencit Balb/c

**Metode:** Penelitian *true eksperimental* laboratorik dengan *post test only control group design*. Sampel sebanyak 20 ekor mencit *balb/c* yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, diadaptasi selama 7 hari. Setelah itu mencit *balb/c* dibagi secara *simple random sampling* menjadi 4 kelompok. Kelompok kontrol (K) hanya diberi pakan standar. P1 diberi *methanil yellow* peroral 4200 mg/kgBB/hari; P2 diberi *methanil yellow* peroral 2100 mg/kgBB/hari; dan P3 diberi *methanil yellow* peroral 1050 mg/kgBB/hari. Setelah 30 hari, dilakukan pemeriksaan histopatologi hepar berupa degenerasi dan inflamasi. Data dideskripsikan dalam bentuk tabel, gambar, dan analisa statistik.

**Hasil:** Rerata inflamasi dan degenerasi sel hepar tertinggi pada kelompok P1 sedangkan . Pada inflamasi, terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) pada K-P1, K-P2, K-P3, P1-P3, dan P2-P3 sedangkan P1-P2 didapatkan perbedaan tidak bermakna. Pada degenerasi sel hepar, terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) pada K-P1, K-P2, K-P3, P1-P2, dan P1-P3 sedangkan tidak ada perbedaan bermakna pada P2-P3.

**Simpulan:** Pemberian *methanil yellow* peroral dosis bertingkat selama 30 hari menyebabkan terjadinya perubahan histopatologi hepar mencit *balb/c*.

**Kata Kunci:** *Methanil yellow*, hepar, inflamasi, degenerasi

<sup>1</sup> Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

<sup>2</sup> Staf Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

***THE EFFECT OF ORAL METHANIL YELLOW EXPOSURE WITH GRADED DOSAGE FOR 30 DAYS CAUSE CHANGE OF BALB/C MICE HEPAR HISTOPATHOLOGY***

Anggara Adri Yudha<sup>1</sup>, Ratna Damma Purnawati<sup>2</sup>

***ABSTRACT***

***Background:*** Methanil yellow was a synthetic dyes toxic were commonly used in textile dyes, but there was still many misuses as a food coloring. Methanil yellow has the harmful side effects to the body, especially hepar as an organ that plays a role in the metabolism and detoxification.

***Aim:*** To determined differences in hepar histopathology balb/c mice of methanil yellow exposure with graded dosages for 30 days.

***Methods:*** This was an experimental laboratoric research study design with a post test only control group design. There were 20 balb/c mices, which have met the inclusion and exclusion criteria and adapted for 7 days. Then, balb/c mices divided by simple random sampling into 4 groups. The control group (C) who were given only standard food and beverages, group P1 given oral methanil yellow 84 mg/kg body weight/day, group P2 given oral methanil yellow 2100 mg/kg body weight/day, and group P3 given oral methanil yellow 1050 mg/kg body weight/day. After 30 days, histopathological examined of hepar form degeneration dan inflammation. Data described on the tabel, picture, and statistic analyze.

***Result:*** Mean of inflammation and degeneration hepar cell was the biggest in the group of P1. In inflammation, there was significant difference ( $p < 0,05$ ) in the group of C-P1, C-P2, C-P3, P1-P3, and P2-P3. Although P1-P2 was not significant difference. In degeneration of hepar cell, there was significant difference ( $p < 0,05$ ) in the group of C-P1. C-P2, C-P3, P1-P2, and P1-P3, although P2-P3 was not significant difference.

***Conclusion:*** Oral methanil yellow exposure with graded dosage for 30 days cause change of balb/c mice hepar histopathology.

***Keywords:*** Methanil yellow, hepar, inflammation, degeneration

<sup>1</sup> Student of Faculty Medicine Diponegoro University Semarang

<sup>2</sup> Lecturer of Histology Faculty of Medicine Diponegoro University

## PENDAHULUAN

Aditif makanan atau bahan tambahan makanan adalah bahan yang ditambahkan dengan sengaja ke dalam makanan dalam jumlah kecil, dengan tujuan untuk memperbaiki penampilan, cita rasa, tekstur, flavor dan memperpanjang daya simpan.<sup>1</sup>

*Methanil yellow* merupakan zat pewarna sintetis yang kerap kita dengar dan biasa digunakan untuk pewarna tekstil. *Methanil yellow* kini banyak ditemukan di makanan sehari-hari yang biasa kita konsumsi. Contohnya : Krupuk, tahu, mie, pisang goreng, ubi goreng, dan makanan lainnya yang berwarna kuning.<sup>2</sup>

Hasil uji laboratorium dinas kesehatan kota Depok sebanyak 7 pasar tradisional di kota Depok terbukti menjual pangan yang mengandung zat berbahaya. Hasil penelitian diperoleh 30 % mengandung formalin, 16 % mengandung boraks, 3 % mengandung siklamat, *methanil yellow*, dan *rhodamin*.<sup>1</sup>

Efek samping penggunaan bahan tambahan pangan berlebih seperti *methanil yellow* untuk jangka pendek dapat menyebabkan sakit perut, diare, demam, sakit kepala, mual dan muntah-muntah sedangkan pada jangka panjang dapat menyebabkan kanker tumor, gangguan saraf, gangguan fungsi hati, iritasi lambung, dan gangguan fungsi sel.<sup>3</sup>

Hepar termasuk organ terpenting dalam tubuh manusia. Hepar berperan hampir disetiap metabolisme di dalam tubuh. Makanan dan minuman yang masuk melalui oral hampir seluruhnya akan mengalami metabolisme melalui hepar. Hepar juga memiliki fungsi lain yaitu penimbunan vitamin, besi, tembaga, konjugasi, ekskresi kelenjar adrenal dan steroid, serta detoksifikasi sejumlah zat endogen dan eksogen. Hepar memiliki kapasitas cadangan yang besar dan hanya memerlukan 10%-20% jaringan yang berfungsi untuk bertahan.<sup>4,5</sup>

Salah satu yang menyebabkan kerusakan hepar adalah masuknya suatu bahan kimia yang tidak dapat dimetabolisme dan detoksifikasi oleh hepar. Hepar akan

mengalami perubahan struktur ketika bereaksi dengan bahan tersebut. Perubahan tersebut adalah proses peradangan, fibrosis, dan degenerasi. Perubahan struktur dari hepar akan menyebabkan kerusakan pada sel - sel hepar. Apabila terjadi destruksi total dari hepar maka dalam waktu kurang dari 10 jam akan menyebabkan kematian.<sup>6,7,8</sup>

Berdasarkan uraian diatas peneliti ingin membuktikan efek pemberian *methanil yellow* secara peroral dengan dosis bertingkat selama 30 hari terhadap gambaran histopatologi hepar mencit.

## **METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian *true eksperimental* laboratorik dengan rancangan *Post Test only Control Group Design* yang menggunakan hewan coba berupa mencit *balb/c* sebagai objek pelitian dan dilaksanakan di di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Semarang. Sedangkan pembuatan blok paraffin dan interpretasi hasil Patologi Anatomi sampel jaringan hepar dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada bulan Maret hingga Mei 2014. Pengambilan sampel dilakukan secara acak sederhana (*simple random sampling*). Data diperoleh dari hasil penelitian gambaran histopatologis hepar mencit *balb/c* dari kelompok paparan *methanil yellow* peroral dosis bertingkat dan kelompok kontrol.

Pada penelitian ini didapatkan 20 ekor mencit *balb/c* yang terdiri dari 5 ekor mencit sebagai kelompok kontrol, 5 ekor sebagai kelompok perlakuan 1 yang diberikan *methanil yellow* dosis 4200 mg/kgBB/hari, 5 ekor mencit sebagai kelompok perlakuan 2 yang diberikan *methanil yellow* dosis 2100 mg/kgBB/hari, dan 5 ekor mencit sebagai kelompok perlakuan 3 yang diberikan *methanil yellow* dosis 1050 mg/kgBB/hari selama 30 hari.

Kriteria inklusinya adalah mencit *balb/c* umur 2 hingga 3 bulan dengan berat badan 20 sampai 25 mg dalam keadaan normal dan tidak memiliki cacat anatomi.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian *methanil yellow* peroral dosis bertingkat dan variabel terganggunanya adalah gambaran histopatologis hepar mencit *balb/c*. Analisis data dilakukan menggunakan uji normalitas *shapiro wilk* dilanjutkan uji beda berupa uji *one way anova* kemudian uji *post hoc*.

## HASIL

### Analisis deskriptif

Hasil analisis deskriptif indeks inflamasi hepar

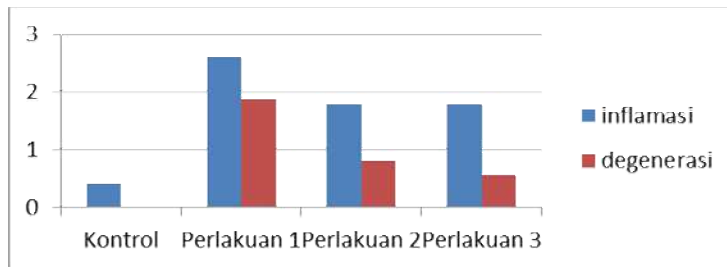
Kelompok	Inflamasi	
	<i>Mean</i>	<i>Standar deviasi</i>
Kontrol	0,400	0,141
Perlakuan 1	2,600	0,400
Perlakuan 2	1,800	0,632
Perlakuan 3	1,800	0,303

Tabel tersebut menunjukkan nilai rerata inflamasi paling kecil adalah pada perlakuan 3 ( $1,800 \pm 0,303$ ), sedangkan rerata inflamasi paling besar didapatkan pada perlakuan 1 ( $2,600 \pm 0,400$ ).

Hasil analisis deskriptif indeks degenerasi hepar

Kelompok	Degenerasi	
	<i>Mean</i>	<i>Standar deviasi</i>
Kontrol	0	0
Perlakuan 1	1,880	0,593
Perlakuan 2	0,800	0,447
Perlakuan 3	0,560	0,328

Tabel tersebut menunjukkan nilai rerata degenerasi paling kecil adalah pada perlakuan 3 ( $0,560 \pm 0,328$ ), sedangkan rerata degenerasi paling besar didapatkan pada perlakuan 1 ( $1,880 \pm 0,593$ ).



Grafik rerata indeks inflamasi dan degenerasi

Berdasarkan grafik didapatkan nilai rerata inflamasi dan degenerasi paling besar, sedangkan pada perlakuan 1 didapatkan nilai rerata inflamasi dan degenerasi paling kecil.

### Analisis Inferensial

Analisis perubahan inflamasi hepar

Nilai rerata skor inflamasi histopatologi hepar dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-wilk* didapatkan nilai  $p \geq 0,05$  ( $p=0,190$  untuk kelompok kontrol,  $p=0,116$  untuk kelompok perlakuan 1,  $p=0,891$  untuk kelompok perlakuan 2, dan  $p=0,105$  untuk perlakuan 3), sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi data normal.

Data diuji dengan *One-way anova* dan didapatkan data varian inflamasi yang tidak homogen, sehingga dilakukan transformasi data supaya varian data menjadi homogen. Setelah data varian menjadi homogen maka data baru bisa dianalisis dengan menggunakan uji *One – way anova*. Hasil analisis uji *One-way anova* didapatkan  $p < 0,05$  yang menunjukkan paling tidak terdapat perbedaan histopatologi hepar mencit *balb/c* yang bermakna antar kelompok. Kemudian dilanjutkan dengan uji analisis *post-hoc*



Nilai p pada uji *post-hoc* data inflamasi

Kelompok	Kontrol	P1	P2	P3
P1	0,000	-	0,057	0,000
P2	0,000	0,057	-	0,027
P3	0,000	0,000	0,027	-

Tabel tersebut menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada rerata inflamasi pada kelompok kontrol dengan nilai  $p=0,000$ . Perbedaan bermakna juga ditemukan pada kelompok perlakuan 1 dibandingkan dengan perlakuan 3 ( $p=0,000$ ), dan perlakuan 2 dibandingkan dengan perlakuan 3 ( $p=0,027$ ). Tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan 1 yang dibandingkan dengan kelompok perlakuan 2 ( $p=0,057$ ).

Analisis perubahan degenerasi hepar

Rerata skor degenerasi histopatologi hepar dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro-wilk* dan didapatkan pada kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, maupun perlakuan 3 didapatkan  $p<0,05$  ( $p=0,777$  untuk kelompok perlakuan 1,  $p=1$  untuk kelompok perlakuan 2, dan  $p=0,490$  untuk perlakuan 3), sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi data normal, kemudian data diuji dengan *One - way anova*

Nilai p pada uji *post-hoc* pada data degenerasi

Kelompok	Kontrol	P1	P2	P3
P1	0,000	-	0,001	0,000
P2	0,007	0,001	-	0,364
P3	0,045	0,000	0,364	-

Tabel tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna rerata degenerasi hepar antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 1 ( $p=0,000$ ), kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 2 ( $p=0,007$ ), kelompok

kontrol dengan kelompok perlakuan 3 ( $p=0,045$ ), kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2 ( $p=0,001$ ), dan kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 3 ( $p=0,000$ ). Perbedaan bermakna tidak didapatkan pada kelompok perlakuan 2 dibandingkan dengan kelompok perlakuan 3 ( $p=0,364$ ).

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menyebutkan bahwa pemberian paparan peroral *methanil yellow* dengan dosis 4200 mg/kgBB sebagai kelompok perlakuan 1, dosis 2100 mg/kgBB sebagai kelompok perlakuan 2, dan 1050 mg/kgBB sebagai kelompok perlakuan 3 memberikan dampak pada gambaran mikroskopis hepar mencit *balb/c* pada masing-masing kelompok. Sel – sel hepar mengalami degenerasi, terjadi inflamasi disekitar area porta, beberapa sel radang tersebar pada lobulus hepar, dan sel-sel hepar mengalami nekrosis. Pada penelitian ini sel hepar yang mengalami nekrosis hanya terdapat beberapa sel, disamping itu juga tidak ditemukan fibrosit dengan demikian perhitungan yang digunakan adalah knodel score yang telah dimodifikasi. Hal ini disebabkan karena penelitian ini hanya berjalan selama 30 hari sehingga kerusakan sel–sel hepar yang dapat ditemukan hanya berupa inflamasi, degenerasi, dan beberapa sel mengalami nekrosis.

Jejas sel merupakan kejadian dimana sel beradaptasi secara berlebihan sehingga sel tidak memungkinkan untuk kembali seperti normal.<sup>8</sup> Methanil yellow telah diketahui merupakan salah satu penyebab terjadinya jejas pada sel hepar akibat toksisitas zat tersebut.<sup>9</sup> Toksisitas *methanil yellow* disebabkan oleh efek langsung hasil reaksi reduksi dan oksidasi dalam proses xenobiotik hepar. Beberapa metabolit yang merupakan hasil proses xenobiotik dalam hepar ditemukan sebagai zat toksik dan mutagenik.<sup>10,11</sup> Dua metabolit yang telah ditemukan menjadi toksik adalah *p-aminodiphenylamine* dan *metanillic acid*.<sup>12</sup>

Zat-zat kimia yang menyebabkan jejas pada sel hepar akan merangsang proliferasi pada retikulum endoplasmik halus serta oksidasi sitokrom P-450 dari fungsi oksidasi retikulum endoplasmik halus. Proses yang berlanjut akan menyebabkan

terjadi ikatan kovalen antara zat kimia dengan protein intrasel maka akan terjadi disfungsi intraseluler yang berupa hilangnya gradien ion, berkurangnya ATP, dan distrupsi aktin pada permukaan sel hepatosit yang menyebabkan pembengkakan pada sel hepar.<sup>13,14</sup>

Pada penelitian ini ditemukan sel hepar mengalami degenerasi pada seluruh kelompok perlakuan. Degenerasi yang ditemukan pada sel hepar mencit penelitian ini berupa degenerasi hidropik dimana secara mikroskopik sel hepar terlihat membesar dan pucat serta juga terlihat vakuola – vakuola kecil sampai besar dalam sitoplasma, selain degenerasi juga ditemukan inflamasi pada seluruh kelompok perlakuan.<sup>8</sup> Inflamasi merupakan reaksi pertahanan tubuh dalam melawan berbagai jejas. Gambaran mikroskop tampak sel-sel fagosit berupa polimononuklear dan monosit.<sup>7</sup>

Peradangan pada dasarnya merupakan suatu proses proteksi sel dari zat asing yang masuk. Hasil proses tersebut berupa netralisasi dan pembuangan agen penyerang, serta penghancuran jaringan nekrosis dan pembentukan keadaan yang dibutuhkan untuk perbaikan dan pemulihan. Proses peradangan dipengaruhi oleh respon seluler, respon vaskuler, dan respon humoral.<sup>14</sup>

Hasil analisis uji beda penelitian ini menyatakan bahwa degenerasi yang terjadi pada sel hepar terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, dan kelompok perlakuan 3, kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 3, serta kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2. Hal ini membuktikan bahwa *methanil yellow* merupakan zat kimia yang menyebabkan jejas pada sel hepar sehingga menyebabkan degenerasi. Pada kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 3, serta kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2 juga terdapat perbedaan bermakna namun pada kelompok perlakuan 2 dengan kelompok perlakuan 3 terdapat perbedaan namun tidak bermakna. Hal ini membuktikan bahwa efek degenerasi pada sel hepar dipengaruhi oleh dosis

methanil yellow yang diberikan, apabila dosis yang diberikan diperkecil maka efek degenerasi yang ditimbulkan akan semakin kecil juga.

Gambaran peradangan atau inflamasi juga didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 3. Hal ini menunjukkan bahwa methanil yellow dapat menimbulkan kerusakan pada sel hepar yang menyebabkan respon radang seluler. Pada kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 3, serta kelompok perlakuan 2 dengan kelompok 3 juga didapatkan perbedaan yang bermakna namun pada kelompok perlakuan 1 dengan kelompok perlakuan 2 terdapat perbedaan namun tidak bermakna. Hal ini menyatakan bahwa respon inflamasi akan semakin menurun apabila dosis *methanil yellow* yang masuk ke dalam tubuh diperkecil.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ritruparna Sakrar dan Apurba Rathan Gosh pada tahun 2012. Ritruparna Sakrar dan Apurba Rathan Gosh bereksperimen dengan Empat ekor tikus albino (*Rattus Novergicus*) dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi *methanil yellow* dengan dosis 3 g/kgBB selama 30 hari. Hasil penelitian Ritruparna Sakrar dkk menunjukkan bahwa pada gambaran histopatologi tikus terlihat kerusakan pada hepar berupa degenerasi dari sel-sel hepatosit, nekrosis dan kerusakan terutama mengenai daerah disekitar vena sentralis dengan ditemukannya sel radang.<sup>15</sup> Perbedaan penelitian ini dengan penelitian Ritruparna Sakrar dkk adalah pada penelitian ini peneliti memberikan perlakuan dengan dosis bertingkat. Hal ini bertujuan untuk membandingkan gambaran histopatologis hepar mencit pada masing-masing perlakuan. Apabila ditemukan perbedaan, maka dapat disimpulkan bahwa *dosis methanil yellow* yang masuk ke dalam tubuh berbanding lurus dengan efek yang akan ditimbulkan di dalam hepar.

Dalam penelitian ini terdapat keterbatasan, yaitu waktu yang digunakan dalam penelitian ini 30 hari sehingga efek yang ditimbulkan dari perlakuan kurang

maksimal dan jumlah preparat yang dihitung sedikit, sehingga kurang mewakili kerusakan gambaran mikroskopis hepar secara keseluruhan dan menyebabkan kesalahan dalam menginterpretasikan data.

## **SIMPULAN DAN SARAN**

### **SIMPULAN**

Pemberian *methanil yellow* per oral dengan dosis 4200 mg/kgBB/hari, 2100 mg/kgBB/hari, dan 1050 mg/kgBB/hari selama 30 hari memberikan perbedaan yang bermakna dalam perubahan gambaran mikroskopis hepar mencit *balb/c* dibandingkan kelompok kontrol, dan pemberian peroral *methanil yellow* per oral terdapat perbedaan dalam gambaran mikroskopis hepar mencit *balb/c* antar kelompok perlakuan.

### **SARAN**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan dosis yang lebih bervariasi dan waktu penelitian yang lebih lama sehingga akan didapatkan efek yang lebih maksimal dari gambaran histopatologis hepar dan masyarakat harus lebih sadar akan bahaya makanan dan minuman yang mengandung zat yang berbahaya, pada nantinya masyarakat lebih waspada dan hati-hati dalam memilih makanan dan minuman.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. Ratna Damma Purnawati, M. Kes telah memberikan saran-saran dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Dra. Murnah, Apt, Msi. Med selaku ketua penguji, dr. Desy Armalina, Msi. Med selaku penguji dan dr. Ika Pawitra Miranti, M. Kes, Sp. PA yang telah membantu selama proses pengambilan data, serta pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gunawan. Kasus peredaran zat Pewarna Berbahaya Pada makanan.Jakarta: Media industri;2010
2. Saprinto C, Hidayati D. Bahan tambahan pangan. Yogyakarta : Kanisius ; 2006 p. 44-45
3. Nollet, 2004 dalam Wirasto. “Analisa Rhodamin B dan Metanil Yellow dalam Minuman Jajanan Anak SD di Kecamatan Laweyan Kotamadya SurakartaMetode Kromatografi Lapis Tipis, Skripsi, Univ.Muhamadiyah, Surakarta.2008
4. Christa van Tellingen. Organ physiology from a phenomenological point of view .D.Louis Bolk Instituut, 2003; (3): 40
5. Harrison. Prinsip-prinsip ilmu penyakit dalam;editor bahasa indonesia:Asdie HA.Ed 18.Jakarta:EGC;2011
6. Sylvia A..Prince, Lorraine M wilson, Patofisiologi.Konseo Klinis Proses-proses Penyakit Ed 6. Jakarta.EGC.2006; (5):475-476
7. Robin dan Kumar. Buku Patofisiologi II.ed.9.EGC Jakarta. 2012
8. Sarjadi. Patologi Umum. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro. 2003
9. Al-Maliki Abdulrahman L and Sayed Ahmed Amir Radwan. *Bee's Honey Attenuation of Metanil Yellow Induced Hepatotoxicity in Rats*. Department of Biochemistry, Faculty of Science, King Abdulaziz University.2013
10. M. T. Huang, G. T. Miwa, N. Cronheim, and A. Y. H. Lu, “*Rat liver cytosolic azoreductase. Electron transport properties and the mechanism of dicumarol inhibition of the purified enzyme*,” Journal of Biological Chemistry, vol. 254, no. 22, pp. 11223–11227, 1979.
11. K. T. Chung, “*The significance of azo-reduction in the mutagenesis and carcinogenesis of azo dyes*,” Mutation Research, vol. 114, no. 3, pp. 269–281, 1983.
12. M. A. Brown and S. C. DeVito, “*Predicting azo dye toxicity*,” Critical Reviews in Environmental Science and Technology, vol. 23, no. 3, pp. 249–324, 1993.

13. Navarro VJ, Senior JR. Drug related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-39
14. Tjahjono dkk. Pedoman kuliah mahasiswa : Patologi Anatomi. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro Semarang. 2011
15. Sarkar, R. and A.R. Ghosh. *Metanil yellow – An azo dye induced hispathololgical and ultrastructural changes in albino rat (Rattus Norvegicus)*. *The Bioscan*. 7(1) : 427-432, 2012, [www.thebioscan.in] (diunduh 5 Februari 2013)